



## ***Kurzinformation zur humangenetischen Untersuchung:***

### **Hereditäres Lymphödem-Distichiasis-Syndrom infolge einer Mutation im FOXC2-Gen**

Das autosomal dominant vererbte Lymphödem-Distichiasis-Syndrom (LDS) ist neben einem primären Lymphödem der unteren Extremitäten durch eine zweite Reihe von Wimpern charakterisiert. Dabei wachsen feine, wimperartige, als Distichien bezeichnete Haare aus den Meibomschen Talgdrüsen des Lidrandes in Richtung des Augapfels, wodurch es zu einer Reizung und längerfristig zu einer Schädigung der Hornhaut in Form von Ulzera kommen kann. Diese Distichien sind allerdings ohne eine ophtalmologische Untersuchung manchmal schwierig zu detektieren und werden auch vom Patienten selbst nicht immer wahrgenommen, weil es sich nur um wenige aberrant wachsende Haare handeln kann. Weitere Symptome der Erkrankung können herabhängende Oberlider (Ptose), eine Photophobie, variköse Venen, eine Gaumenspalte, eine kongenitale Herzerkrankung und spinale extradurale Arachnoid-Zysten (SEDAC) sein.

Brice und Kollegen beschrieben im Jahre 2002 74 betroffene Patienten aus 18 Familien sowie sechs isolierte Fälle (J. Med. Genet. 39: 478-483). Drei Viertel der Individuen litten unter einem zumeist bilateralen, asymmetrischen Lymphödem, das sich bei den Männern mit einem Alter von 9 bis 11 Jahren deutlich früher manifestierte als bei den Frauen, die erst im Alter von 14 bis 20 Jahren erkrankten. Das Lymphoszintigramm zeigte eine vermehrte Zahl von Lymphgefäßen und inguinalen Lymphknoten sowie einen höheren Lymphreflux. Auch der Reflux in den oberflächlichen und tiefen Venen ist erhöht, wie eine spätere Untersuchung zeigte. Eine Distichiasis wiesen 94 % der Patienten auf, wobei 74 % über Komplikationen wie Hornhautirritationen, eine Konjunktivitis, eine Photophobie oder eine Lidrücken-Entzündung (Gerstenkorn) klagten. Eine Ptose unterschiedlichen Schweregrades trat in 31 % der Fälle auf, eine kongenitale Herzerkrankung (Vorhof- oder Ventrikelseptum-Defekt, persistierender Ductus arteriosus Botalli, Fallotsche Tetralogie, Rhythmusstörung (zumeist Sinusbradykardie)) in rund 7 % und eine Gaumenspalte in 4 %. Etwa die Hälfte der Patienten hatte Varizen, die deutlich früher auftraten und ausgeprägter waren als in der Gesamtbevölkerung. Einzige bislang bekannte Ursache der Erkrankung sind heterozygote Mutationen im FOXC2-Gen, das für einen aus 501 Aminosäuren bestehenden Transkriptionsfaktor aus der "Forkhead"-Familie kodiert, der eine Schlüsselrolle sowohl im Adipozyten-Metabolismus als auch in der Entwicklung der Lymphgefäße und Venenklappen spielt. In etwa 95 % der Betroffenen lässt sich eine FOXC2-Mutation nachweisen, und in etwa 25 % der Fälle handelt es sich dabei um eine Neumutation. Als Folge von kleinen Insertionen oder Deletionen oder durch vorzeitige Stop-Kodons kommt es zu einer um 50 % reduzierten Synthese des normalen Proteins. Diese reicht allerdings nicht aus, um den normalen Phänotyp zu erhalten. Es kommt zu einer Dominanz des mutierten Allels im haploiden („halben“) Zustand. Man spricht dementsprechend von einer Haploinsuffizienz als Ursache der Erkrankung. Seltener sind dagegen Aminosäure-Substitutionen, die sowohl zu einer verminderten als auch zu einer gesteigerten transkriptionellen Aktivität führen können (van Steensel et al. 2009. Hum. Mutat. in Brief 30: E1002-E1009 Online). Eine Genotyp-Phänotyp-Korrelation besteht jedoch nicht. Auch die phänotypische Penetranz innerhalb einer Familie ist unterschiedlich, so dass modifizierende genetische Faktoren postuliert werden, die die Manifestation der Erkrankung befördern oder (zumindest teilweise) verhindern.

**Material:** 0,5 - 2 ml EDTA-Blut, Mundschleimhautabstrich, DNA (normaler Postversand)

**Methode:** Nach Isolierung der genomischen DNA werden mit Hilfe der Polymerase-Kettenreaktion fünf überlappende Fragmente des einzigen Exons des FOXC2-Gens auf Chromosom 16q24.1 generiert und anschließend sequenziert.

**Zeitdauer:** ca. ein bis zwei Wochen